© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Denisia 13 | 17.09.2004 | 419-421

Laboratoriumsdiagnostik der Toxoplasmose mittels Untersuchung auf Avidität der IgG-Antikörper[1]

K. JANITSCHKE

Abstract: Laboratory diagnosis of *Toxoplasma* infections by means of assessment of the avidity of IgG-antibodies. — The value of serologic testing for avidity of *Toxoplasma*-IgG-antibodies is reviewed. Emphasis is put on pregnancy, newborns and babies, infertility treatment, immunosuppression and other patients.

Key words: *Toxoplasma*-infection, IgG-antibodies, avidity, laboratory diagnosis.

Einleitung

Im Jahre 1988 wurde von HEDMAN & SEPPALA erstmalig ein Enzymimmunoassay (EIA) zum Nachweis der Avidität von Röteln-IgG-Antikörpern publiziert. Das Grundprinzip dabei ist, dass die Bindung von Antikörpern an das spezifische Antigen in der Frühphase einer Infektion durch Hydrolyse, z.B. mittels Urea, aufgehoben werden kann, während die Bindung bei älterer Infektion bestehen bleibt. Wird nun ein Serum in zwei EIA-Ansätzen, d.h. mit bzw. ohne Zugabe von Urea untersucht, so kann aus den zwei erhaltenen Extinktionswerten der Grad der Avidität errechnet werden. Im nachfolgenden Jahr hatten dann HEDMANN et al. (1989) die Avidität von IgG-Antikörpern zur Diagnose der *Toxoplasma*-Erstinfektion eingesetzt. Er fand, dass eine niedrige Avidität (< 20 %) bis zur 16. Woche nach Beginn der klinischen Symptome einer Toxoplasmose bestehen bleibt und danach über diesen Wert ansteigt. Daraus ergibt sich der diagnostische Wert einer solchen Untersuchung, frühere können somit von älteren Infektionen unterschieden werden, was insbesondere in der Schwangerenvorsorge von großer Bedeutung ist.

Obwohl die Untersuchung auf Avidität bei der Toxoplasmose seit eineinhalb Jahrzehnten bekannt ist, herrscht noch einige Unkenntnis über deren diagnostischer Bedeutung und auf die soll in dieser Publikation hingewiesen werden.

Avidität bei Schwangeren

Als sinnvolle Entwicklung der Laboratoriumsdiagnostik der *Toxoplasma*-Infektion hat sich aus der nicht geregelten Anwendung von serologischen Einzeltests ein stufenweises Vorgehen ergeben; dabei spielten auch finanzielle Gründe eine Rolle. Schrittmacher für diese Entwicklung war in Deutschland die Beratende Kommission Toxoplasmose und Schwangerschaft am ehemaligen Bundesgesundheitsamt, nachfolgend dem Robert Koch-Institut, der auch auf Grund großer Erfahrungen ein Vertreter Österreichs (Prof. Dr. Horst ASPÖCK) angehörte. Die Vorgehensweise ist in einer Pubklikation des Robert Koch-Institutes (2001) sowie in den Mikrobiologischen Qualitätsstandards (JANITSCHKE et al. 1998) beschrieben:

Toxoplasma-Antikörper-Suchtest

Toxoplasma-IgM-Antikörpertest

Abklärungsverfahren

Diese dritte Stufe wird dann angewandt, wenn ein Serum *Toxoplasma*-IgM-Antikörper enthält und somit eine Erstinfektion, die für die Schwangerschaft relevant ist, nicht ausgeschlossen werden kann. Nach unseren Erfahrungen reagieren etwa 5 % der Seren von Schwangeren im IgM-Test positiv. Für die Abklärung von Fällen benutzte man früher verschiedene Methoden, z.B. die Komplementbindungsreaktion. Mit der Automatisierung der Enzymimmunoassays findet auch die Untersuchung auf die Avidität von *Toxoplasma*-IgG-Antikörpern mehr und mehr Eingang in die Diagnostik (PELLOUX et al. 1998, LIESENFELD et al. 2001, ALVARADO-EQUIVEL et al. 2002).

Insbesondere Seren von Personen mit einer frischen *Toxoplasma*-Erstinfektion (Serokonverter) zeigten, dass niemals hohe Aviditätsindices feststellbar waren (LAPPA-

[1] Diese Publikation ist Herrn Univ.-Prof. Dr. Horst Aspöck zu seinem 65. Geburtstag gewidmet. Er hat über Jahrzehnte hinweg in Kommissionen des Bundesgesundheitsamtes bzw. des Robert Koch-Institutes in Berlin vor allem über Toxoplasmose und Schwangerschaft mitgearbeitet und ihnen wesentliche Impulse und Richtungen gegeben. Diese ergaben sich vor allem aus seinen langen und eingehenden Erfahrungen mit dem Programm der Mutterschaftsvorsorge bezüglich der Toxoplasmose in Österreich. Ich danke Herrn Prof. Aspöck herzlich für die freundschaftliche Verbundenheit.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

LEINEN et al. 1993). Hohe Werte, gemessen in Abhängigkeit von der Testmethode, schließen daher eine frische Infektion aus (Ausschlußtest). JENUM et al. (1997) konnten etwa dreiviertel der zunächst als Frischinfektion vermuteten Fälle als nichtexistent belegen. LIESENFELD et al. (2001) fanden bei Untersuchungen von Frauen im ersten Trimenon der Schwangerschaft, dass bei 60 % der *Toxoplasma*-IgM-positiven Fälle die Infektion älter als drei bis vier Monate war und somit der Zeitpunkt der Erstinfektion vor der Konzeption lag und kein Risiko für die Schwangeren bestand. Ein niedriger Aviditätsindex lässt aber nicht auf eine frische Infektion schließen. JENUM et al. (1997) fanden nämlich, dass niedrige Werte für mehr als 20 Wochen nach der Frischinfektion bestehen bleiben können. Zum gleichen Ergebnis kamen auch AUER et al. (2000), während nach REMINGTON et al. (2004) ein niedriger Wert über 1 Jahr möglich ist. Ein niedriger Aviditätswert kann auch bei Fällen ohne *Toxoplasma*-IgM-Antikörper gefunden werden (LIESENFELD et al. 2001).

Hohe Aviditätsindices im zweiten oder dritten Trimenon schließen eine frische Infektion in den ersten drei bis fünf Monaten der Schwangerschaft nicht aus (LIESENFELD et al. 2001). Zur Beurteilung dieser Fällen müssen mögliche serologische Voruntersuchungen, die aktuellen Titerhöhen verschiedener Teste, ggf. Wiederholungsuntersuchungen und klinische Befunde herangezogen werden. Erste Ergebnisse (BEGHETTO et al. 2003) zeigen, dass durch die Verwendung von rekombinanten Antigenen niedrige Aviditätsindices ausschließlich bis zwei Monate nach der Frischinfektion festgestellt werden können.

Inwieweit eine Chemotherapie die Ergebnisse von Aviditätstesten beeinflussen kann, ist auch untersucht worden. JENUM et al. (1997) fanden keinen Einfluss, während andere Autoren eine niedrigere Avidität nach Behandlung feststellten (SENSINI et al. 1996, PFREPPER et al. 2003). Bei der Interpretation von Aviditätswerten ist daher die Frage einer Chemotherapie einzubeziehen.

Die Untersuchung auf Avidität der *Toxoplasma*-Antikörper besitzt für Schwangere einen hohen diagnostischen Stellenwert (AUER et al. 2000).

Im Rahmen der Stufe der Abklärung ist folgende Vorgehensweise und Interpretation zu empfehlen (ROBERT KOCH INSTITUT 2001) (Tab. 1).

IgG	IgM	IgG-Avidität	Ergebnisse sprechen i.d. R. für folgende Infektionsphase
niedrig	niedrig	niedrig oder hoch	nicht relevante, aktive Infektion
hoch	niedrig	niedrig oder hoch	abklingende Infektion
hoch	hoch	niedrig oder hoch	kürzliche Infektion
niedrig	hoch	niedrig	akute Infektion

Das Schwangerschaftsalter ist bei der Interpretation von Aviditätsindices zu berücksichtigen. Für die Entscheidung, ob eine Chemotherapie notwendig ist oder nicht, sollten die Empfehlungen der Europäischen Arbeitsgruppe Konnatale Toxoplasmose herangezogen werden (JANITSCHKE 2002).

Avidität bei Neugeborenen und Kleinkindern

Hierzu liegen nur einzelne Angaben vor. LAPPALEINEN et al. (1995) hatten Neugeborene von Müttern mit hohen Aviditätswerten im ersten Trimenon untersucht. Langzeituntersuchungen über 12 Monate an 4 pränatal infizierten Kindern zeigten postnatal einen signifikanten Anstieg der IgG-Avidität. Eigene Erfahrungen (nicht veröffentlicht) an fünf Neugeborenen von Müttern mit Erstinfektionen ergaben, dass IgG-Aviditätsuntersuchungen dabei keinen diagnostischen Hinweis geben konnten. Nach BLATZ & KRUPPA (2001) ist eine Aviditätsuntersuchung bei Neugeborenen wenig hilfreich. Das wird damit begründet, dass die dominierende Menge IgG von der Mutter stammt, die einen entsprechenden Reifegrad der Avidität, d.h. höhere Werte aufweisen kann.

Avidität im Rahmen der Sterilitätsbehandlung

Bei geplanten oder induzierten Schwangerschaften, im Sinne einer Kinderwunschbehandlung, sind frühzeitige infektiologische Untersuchungen, so auch auf eine *Toxoplasma*-Infektion, notwendig. Dabei muss geklärt werden, ob bei einer *Toxoplasma*-Infektion eine sofortige Konzeption möglich ist oder wie lange bis dahin gewartet werden sollte. Zur Abklärung des aktuellen Infektionsstatus kommt der Untersuchung auf IgG-Avidität eine wichtige Bedeutung zu. Aufgrund der Untersuchung von 29 ausgesuchten Fällen mit *Toxoplasma*-IgM-Antikörpern konnten wir die Empfehlung geben, bei einem hohen Aviditätsindex mindestens drei Monate bis zu einer Konzeption zu warten, bei grenzwertigem Resultat vier und bei niedrigem Wert sieben Monate (JANITSCHKE et al. 2002). Die lange Wartezeit von sieben Monaten kann damit auch den äußerst seltenen Fall einer pränatalen Übertragung durch eine bei der Konzeption bereits infizierten Frau ausschließen.

Avidität bei Immunsuppression

Bei immunsupprimierten Patienten ist zunächst festzustellen, ob eine *Toxoplasma*-Infektion besteht und ggf. sie die Ursache für aktuelle klinische Symptome ist. PELLOUX et al. (1998) fanden bei den meisten Patienten mit HIV (91) Organtransplantation (41) und Autoimmunerkrankungen (2) niedrige Aviditätsindices und empfiehlt daher, entsprechende Werte vorsichtig zu beurteilen. Eigene Untersuchungen an 75 Patienten mit Knochenmarktransplantation zeigten, dass Aviditätsteste keinen Hinweis auf die Reaktivierung einer *Toxoplasma*-Infektion gaben (JANITSCHKE et al. 2003).

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Avidität bei anderen Patienten (z. B. Lymphknotentoxoplasmose)

Bei anderen Patienten ist zu klären, ob festgestellte klinische Symptome durch eine *Toxoplasma*-Infektion ausgelöst sind. Sind diese Patienten im *Toxoplasma*-IgM-Antikörpertest positiv, so ist zur Abklärung ein IgG-Aviditätstest einsetzbar. Auf Grund der Höhe des Aviditätsindexes kann ein Schluss gezogen werden, ob eine frische Infektion vorliegt. Vor allem wurden Personen mit Lymphknotenschwellung untersucht (HEDMANN & SEPPALA 1988, JOYNSON et al. 1990, SENSINI et al. 1996, ALVARADO-ESQUITEL et al. 2002). Der Wert der Untersuchungen auf IgG-Avidität ergibt sich dadurch, dass man *Toxoplasma*-IgM-positive Fälle abklären kann.

Zusammenfassung

Bei Personen mit *Toxoplasma*-IgM-Antikörpern ist abzuklären, ob es sich um eine frische oder eine ältere Infektion handelt. Das ist etwa bei der Hälfte der Fälle durch die Untersuchung auf Avidität der *Toxoplasma*-IgG-Antikörper möglich (Ausschlußdiagnostik). Das trifft vor allem für Untersuchungen bei Schwangeren, im Rahmen der Sterilitätsbehandlung und bei immunkompetenten Patienten mit fraglicher Toxoplasmose zu. Bisherige Untersuchungen bei Neugeborenen und Kleinkindern lassen noch keine Aussagen über den Wert der Aviditätsteste zu. Deren Ergebnisse sind bei immunsupprimierten Patienten und solchen nach spezifischer Chemotherapie mit Vorsicht zu bewerten.

Literatur

ALVARADO-ESQUIVEL C., SETHI S., JANITSCHKE K., HAHN H. & O. LIESENFELD (2002): Comparison of two commercially available avidity tests for *Toxoplasma*-specific IgG antibodies. — Arch. Med. Res. **33**: 520–523.

AUER H., VANDER-MÖSE A., PICHER O., WALOCHNIK J. & H. ASPÖCK (2000): Clinical and diagnostic relevance of the *Toxoplasma* IgG avidity test in the serological surveillance of pregnant women in Austria. — Paras. Res. **86**: 965–967.

BEGHETTO E., BUFFOLANO W., SPADONI A., DELPEZZO M., DICRISTINA M., MINENKOVA O., PERTERSON E., FELICI F. & N. GARGANO (2003): Use of an immunoglobulin G avidity assay based on recombinant antigens for diagnosis of primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. — J. Clin. Microb. **41**: 5414–5418.

BLATZ R. & C. KRUPPA (2001): Erfahrungen mit Aviditätsbestimmungen bei der Toxoplasmosediagnostik während der Schwangerschaft (Teil 2). — Mikrobiol. **11**: 47–51.

HEDMAN K. & I. SEPPALA (1988): Recent Rubella virus infection indicated by a low avidity of specific IgG. — J. Clin. Immun. **8**: 214–221.

HEDMAN K., LAPPALAINEN M., SEPPAIA I. & O. MAKELA (1989): Recent primary *Toxoplasma* infection indicated by a low avidity of specific IgG. — J. Inf. Dis. **159**: 736–740.

JANITSCHKE K. (2002): Laboratoriumsdiagnostik der Toxoplasma-Infektion in der Sterilitätsbehandlung, der Schwangerschaft, bei Neugeborenen und Säuglingen sowie Kleinkindern. — J. Lab. Med. **26**: 372–378.

JANITSCHKE K., STOFFELS G., SCHLEYER K. & H. KENTENICH (2002): Untersuchungen auf *Toxoplasma*-Infektionen in der Sterilitätsbehandlung. — Geburtsh. Frauenheilk. **62**: 465–469.

JANITSCHKE K., HELD T., KRÜGER D., SCHWERDFEGER R., SCHLIER G. & O. LIESEFELD (2003): Diagnostic value of tests for *Toxoplasma gondii*-specific antibodies in patients undergoing bone marrow transplantation. — Clin. Lab. **49**: 239–242.

JANITSCHKE K., KIMMIG P., SEITZ H.M., FROSCH M., GROB U., HLOBIL H. & I. REITER-OWONA (1998): MIQ-Qualitätsstandards in der mikrobiologischen-infektiologischen Diagnostik. 4. Parasitosen. — Fischer, Stuttgart.

JENUM P.A., STRAY-PEDERSEN B. & A.G. GUNDERSEN (1997): Improved diagnosis of primary *Toxoplasma gondii* infection in early pregnancy by determination of antitoxoplasma immunoglobulin G avidity. — J. Clin. Microb. **35**: 1972–1977.

JOYNSON D.H.M, PAYNE R.A. & B.K. RAWAL (1990): Potential role of IgG avidity for diagnosing toxoplasmosis. — J. Clin. Path. **43**: 1032–1033.

LAPPALAINEN M., KOSKELA P., KOSKINIEMI M., AMMALA P., HIILESMAA V., TERAMO K., RAIVIO K.O., REMINGTON J.S. & K. HEDMAN (1993): Toxoplasmosis acquired during pregnancy: improved serodiagnosis based on avidity of IgG. — J. Inf. Dis. **167**: 691–697.

LAPPALAINEN M., KOSKINIEMI M., HIILESMAA V., AMMALA P., TERAMO K., KOSKELA P., LEBECH M., RAIVIO K.O. & K. HEDMAN (1995): Outcome of children after maternal primary *Toxoplasma* infection during pregnancy with emphasis on avidity of specific IgG. The Study Group. — Pediatr. Inf. Dis. J. **14**: 354–361.

LIESENFELD O., MONTOYA J.G. & J.S. REMINGTON (2001): Leserbrief A. Barberi. — J. Inf. Dis. **184**: 944–946.

LIESENFELD O., MONTOYA J.G., KINNEY S., PRESS C. & J.S. REMINGTON (2001): Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: experience in a US reference laboratory. — J. Inf. Dis. **183**: 1248–1253.

PELLOUX H., BRUN E., VERNET G., MARCILLAT S., JOLIVET M., GUERGOUR D., FRICKER-HIDALGO H., GOULLIER-FLEURET A. & P. AMBROISE-THOMAS (1998): Determination of anti-*Toxoplasma gondii* immunoglobulin G avidity: adaptation to the Vidas system (bioMerieux). — Diagn. Microbiol. Infect. Dis. **32**: 69–73.

PFREPPER K.I., WASSENBERG D., RUSSO A., ENDERS G., GOHL M., KRCZAL D. & E. SOUTSCHEK (2003): Seroreactivity and avidity to recombinant antigens in toxoplasmosis. — Intern. Conf. Toxopl., Copenhagen.

REMINGTON J.S., THULLIEZ P. & J.G. MONTOYA (2004): Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. — J. Clin. Microb. **42**: 941–945.

ROBERT KOCH-INSTITUT BERLIN (2001): Toxoplasmose bei Mutter und Kind – Erkennung, Behandlung und Verhütung. http://www.rki.de — J. Lab. Med. **26**: 372–378.

SENSINI A., PASCOLI S., MARCHETTI D., CASTRONARI R., MARANGI M., SBARAGLIA G., CIMMINO C., FAVERO A., CASTELLETTO M. & A. MOTTOLA (1996): IgG avidity in the serodiagnosis of acute *Toxoplasma gondii* infection: a multicenter study. — Clin. Microb. Inf. **2**: 25–29.

Anschrift des Verfassers:

Dr. Klaus JANITSCHKE
Jastrower Weg 14
D-12587 Berlin, Germany